

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17073

研究課題名(和文)薬効ゲノム情報に基づくレビー小体型認知症治療戦略の策定

研究課題名(英文)Verify drug efficacy based on genetic information and formulate a treatment algorithm for dementia with Lewy bodies

研究代表者

砂田 尚孝(SUNADA, Naotaka)

関西医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：30809398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：薬効検証に必要な定期受診がCOVID-19の情勢に左右され困難で、他の因子で介護者負担の検証を行った。レビー小体型認知症(DLB)は、認知症を伴うパーキンソン病(PDD)と同一のスペクトラムに属し、アルツハイマー型認知症では、糖尿病(DM)が介護者負担と関連する。DLB及びPDDに対して、DMと介護者負担の関連を検証した。介護者の負担度得点は、DM群で非DM群と比較し高値にあったが、有意差は認めなかった。1型DMが有病率より高く、探索的検証を行い、1型DM群の負担度得点は、他の群より高値にあったが、有意差は認めなかった。介護者負担に関連する因子は明らかにならなかったが、今後も知見の集積を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー型認知症(AD)と比較し、レビー小体型認知症(DLB)及び認知症を伴うパーキンソン病(PDD)は知見の集積が少ない。レビー小体型病理は、認知症患者の剖検例で40%以上と多く認めている。バイオマーカーを重要視した診断基準から、適切な診断により、DLB及びPDDの患者数は増加が予想され、本研究の知見は学術的意義が大きいと考える。また、DLB及びPDDに対して、ADの分野でも注目されている糖尿病の因子に着眼点を置き、介護者負担を定量化し、知見の集積及び検証を行ったことは、エビデンスを構築する上で重要であり、認知症患者が地域社会で安定した生活を送る上でも社会的意義が大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：The regular visits required to verify the efficacy of the drug were difficult due to the spread of COVID-19 infection. Therefore, we verified the burden on caregivers using other factors. Dementia with Lewy bodies (DLB) belong to the same spectrum as Parkinson's disease with dementia (PDD). And, in Alzheimer's disease, diabetes mellitus (DM) is associated with caregiver burden. We examined the relationship between DM and caregiver burden for DLB and PDD patients. The burden score of caregivers was higher in the DM group than in the non-DM group, but no significant difference was observed. In this study, the number of patients with type 1 DM was higher than the general prevalence, therefore, we performed an exploratory analysis. The burden score of caregivers in the type 1 DM group was higher than those in the other groups, but no significant difference was observed. In this study, factors related to caregiver burden were not clarified. We will continue to accumulate findings.

研究分野：認知機能障害

キーワード：レビー小体型認知症 認知症を伴うパーキンソン病 介護者負担 DLB PDD NPI-Q

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 超高齢化社会における認知症医療が果たす役割

超高齢化社会における本邦では、認知症患者を地域でサポートする体制が必要である。認知症施策推進大綱のキーワードは「共生」と「予防」で、認知症患者が、尊厳と希望を持って認知症と共に生きる、また認知症であってもなくても同じ社会で共に生きるという点が重要視されている。認知症患者が地域で安定して生活を送る上では、認知機能の改善及び維持はさることながら、認知症に伴う行動・心理症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia : BPSD)のコントロールが重要である。BPSD は認知機能障害が進行するとともに増悪し、BPSD の程度で介護者負担も左右されると報告されている。認知症医療では、認知機能障害や BPSD のコントロール、介護者負担に貢献できる割合が大きく、様々な治療法や関連する因子が検証され、臨床に活かされている。

(2) レビー小体型認知症及び認知症を伴うパーキンソン病における知見の集積の重要性

レビー小体型認知症(DLB)は2017年に新しい診断基準が発表され、SPECTやPET、MIBG心筋シンチグラフィのバイオマーカーの所見が重要視されるようになった。DLBは疫学では認知症高齢者の4.3%に留まっているが、実際の剖検例では41.4%(Wakisaka Y et al., 2003)と多く認められている。また、DLBはレビー小体の拡がりという点で、パーキンソン病(Parkinson's disease : PD)と連続性を有する。認知症を伴うPD(Parkinson's disease with dementia : PDD)とDLBは同一のスペクトラム、レビー小体病に属すると考えられ、DLB及びPDDを単一の対象疾患とし、メタアナリシスを行った研究も認められる(Stinton C et al., 2015)。バイオマーカーを重要視した診断基準から、診断の感度、特異度が向上し、また、DLBとPDDは同一のスペクトラム、レビー小体病に属するという概念から、DLB及びPDDの患者数の増加が予想される。しかし、認知症の中で最も多いアルツハイマー型認知症(AD)と比較し、各分野において知見の集積は少ない。DLB及びPDDにおいて、当初、薬理遺伝学の分野から薬剤の治療反応予測因子を検証することは、認知症医療の向上の一助となると考えた。並行して、血液検査項目等や併存する身体疾患を因子とし、DLB及びPDDにおける介護者負担や認知機能障害の改善因子を探索的に検証することは、認知症患者が地域で安定した生活を送る上で重要であると考えた。

2. 研究の目的

遺伝子情報を元にし、DLB及びPDDに対する薬剤の治療反応性を検証することを当初の主要な目的としていた。しかし、補助事業期間中に生じた新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の影響で、本研究の対象となり得る年齢層(60歳以上90歳未満)の受診控えが著しく、遺伝子解析に耐えうる症例同意数には至らず、また、薬剤の治療反応性を検証する上で必要な定期的な受診が、COVID-19の感染拡大情勢に左右され困難であった。そのため、遺伝子以外の因子を検証する研究計画の変更を一部要した。補助事業期間の延長も検討したが、その延長により当初計画していた症例同意数や研究の進捗が完結するのは困難と判断した。研究計画は2020年に関西医科大学総合医療センター倫理審査委員会の承認を受けており、その範囲内で並行して遺伝子以外の因子を測定しており、新たな着眼点及び知見の獲得、集積があったため、当初計画していた補助事業期間で完了することとした。

その中で、DLB及びPDDの患者が地域で安定した生活を送る上での一助となるために、DLB及びPDDの介護者負担に影響を与える因子を検証し、知見の集積、エビデンスの構築を行うことを目的とした。ADでは、糖尿病(DM)がADの発症及び認知機能障害の増悪因子であることが報告されている(Ninomiya et al., 2011)。また、認知機能障害が増悪すれば、ADのBPSDも増悪し、介護者負担が高くなることが十分に報告されている。しかし、DLB及びPDDに対象疾患を限定し、DMの因子が介護者負担に与える影響を検証した報告が少ない点に着目した。DLB及びPDDにおいてもDMに罹患していると、介護者負担が高くなるとの仮説から本研究を立案した。

3. 研究の方法

(1) 対象者

関西医科大学総合医療センター精神神経科に通院しているDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5でDLB又はPDDの診断基準を満たす患者を対象とした。

(2) 評価項目

主要評価項目はNeuropsychiatric Inventory-Questionnaire(NPI-Q)の負担度得点、副次評価項目はNPI-Qの重症度得点とした。

非 DM 群と DM 群(1 型 DM 群又は 2 型 DM 群)の 2 群間で比較を行い、DM の因子が DLB 及び PDD の介護者に与える影響に関して検証を行った。1 型 DM 又は 2 型 DM の診断に関しては、他診療科で既に診断され治療中及び新規に診断されたもの、糖尿病診療ガイドライン 2019 に基づき当科で診断されたものとした。統計解析は主要及び副次評価項目には 2 標本 t 検定、探索的解析には Kruskal-Wallis 検定を用いた。患者背景の調査項目は、年齢、性別、Mini-Mental State Examination(MMSE)とした。本研究は関西医科大学総合医療センター研究倫理審査委員会の承認を得て実施し、全ての参加者から書面で同意を得ている。

4. 研究成果

DM に関しては、全例が他診療科で診断が行われ、治療中であった。表 1 に非 DM 群、DM 群のそれぞれの年齢及び MMSE の平均値、標準偏差、性別の割合を示した。2 群間の患者背景として年齢、性別、MMSE に有意差は認めなかった。

表 1 患者背景

項目	非糖尿病群(n = 5)	糖尿病群(n = 4)	p 値
年齢			
平均値 ± 標準偏差	82.6 ± 3.4	78.5 ± 4.4	0.157
性別、男性、人数(%)	2(40.0)	2(50.0)	0.798
MMSE			
平均値 ± 標準偏差	19.6 ± 1.9	18.5 ± 4.4	0.625

MMSE: Mini-Mental State Examination

主要評価項目である NPI-Q の負担度得点(平均値 ± 標準偏差)は、非 DM 群で 2.0 ± 1.4、DM 群で 9.5 ± 15.0 と DM 群で高値にあったが、有意差は認めなかった。副次評価項目である NPI-Q の重症度得点(平均値 ± 標準偏差)は非 DM 群で 3.0 ± 2.4、DM 群で 7.8 ± 10.2 と DM 群で同様に高値にあったが、有意差は認めなかった(表 2)。

表 2 評価項目の比較

評価項目(NPI-Q)	非糖尿病群(n = 5)	糖尿病群(n = 4)	p 値
負担度得点			
平均値 ± 標準偏差	2.0 ± 1.4	9.5 ± 15.0	0.392
重症度得点			
平均値 ± 標準偏差	3.0 ± 2.4	7.8 ± 10.2	0.424

NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire

本研究の特徴として、DM の分類では 1 型 DM が 22%と本邦の有病率の約 0.09~0.11%より高かった(図 1)。

そこで、非 DM 群、1 型 DM 群、2 型 DM 群の 3 群間で探索的に検証を行った。3 群間の患者背景として、表 3 に各群の年齢及び MMSE の平均値、標準偏差、性別の割合を示した。3 群間の患者背景として年齢、性別、MMSE に有意差は認めなかった。

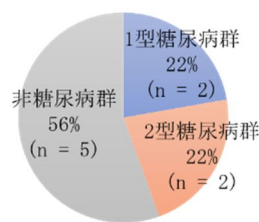


図1 糖尿病の分類

表 3 糖尿病の分類毎の患者背景

項目	非糖尿病群(n = 5)	1 型糖尿病群(n = 2)	2 型糖尿病群(n = 2)	p 値
年齢				
平均値 ± 標準偏差	82.6 ± 3.4	80.0 ± 5.7	77.0 ± 4.2	0.224
性別、男性、人数(%)	2(40.0)	0(0.0)	2(100)	0.159
MMSE				
平均値 ± 標準偏差	19.6 ± 1.9	20.5 ± 0.7	16.5 ± 6.4	0.806

MMSE: Mini-Mental State Examination

1 型 DM 群では NPI-Q の負担度得点(平均値 ± 標準偏差)は 17.5 ± 20.5 で、非 DM 群の 2.0 ± 1.4、2 型 DM 群の 1.5 ± 0.7 より高値にあったが、統計学的に有意差は認めなかった。NPI-Q の重症度得点(平均値 ± 標準偏差)は 1 型 DM 群では平均値 13.0 ± 14.1 で、非 DM 群の 3.0 ± 2.4、2 型 DM 群の 2.5 ± 0.7 より高値にあったが、同様に統計学的に有意差は認めなかった(表 4)。

表 4 糖尿病の分類毎の評価項目の比較

評価項目 (NPI-Q)	非糖尿病群 (n = 5)	1 型糖尿病群 (n = 2)	2 型糖尿病群 (n = 2)	p 値
負担度得点 平均値 ± 標準偏差	2.0 ± 1.4	17.5 ± 20.5	1.5 ± 0.7	0.198
重症度得点 平均値 ± 標準偏差	3.0 ± 2.4	13.0 ± 14.1	2.5 ± 0.7	0.403

NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire

結果、DLB 及び PDD の介護者負担の増悪因子として、DM の単一因子で説明するのには不十分であった。研究経過で DLB 及び PDD において、DM の分類の 1 型 DM が本邦の有病率より高いという当初予期していないことが起き、新たな知見とも言える。DLB 及び PDD の他の母集団でも再現性があるかどうか、今後、本分野の研究を継続する上で重要な課題にしたい。

本研究の限界として、まず症例数が少ない点が挙げられ、限定的な結果になったと考える。また、介護者負担を検証する上で、他の身体疾患、家族構成や介護保険サービスの社会資源の充実度等の環境因子が症例毎に異なり、結果からは完全にその影響を排除できなかった。対象患者の均一化の観点から、検証方法を再検討する必要があると考えられた。

今後も、本研究の骨子となる部分を継続し、さらなる症例を積み重ね、検証方法や解析方法を再考することで、DLB 及び PDD の介護者負担の軽減や認知機能障害の改善の因子が明らかになる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sunada Naotaka, Takekita Yoshiteru, Nonen Shinpei, Wakeno Masataka, Koshikawa Yosuke, Ogata Haruhiko, Kinoshita Toshihiko, Kato Masaki	4. 巻 78
2. 論文標題 Brain Volume-Related Polymorphisms of the Glycogen Synthase Kinase-3 Gene and Their Effect on Antidepressant Treatment in Major Depressive Disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychobiology	6. 最初と最後の頁 136 ~ 144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000500614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takekita Yoshiteru, Hiraoka Shuichi, Iwama Yasuhiro, Sunada Naotaka, Aoki Nobuatsu, Ogata Haruhiko, Funatsuki Toshiya, Takano Chikashi, Yanagida Tomoyo, Koshikawa Yosuke, Naito Minami, Yamamoto Atsuko, Kato Masaki, Kinoshita Toshihiko	4. 巻 First View
2. 論文標題 Divergence of dose-response with asenapine: a cluster analysis of randomized, double-blind, and placebo control study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CNS Spectrums	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S1092852921000043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Aoki Nobuatsu, Suwa Taro, Kawashima Hirotsugu, Tajika Aran, Sunada Naotaka, Shimizu Toshiyuki, Murai Toshiya, Kinoshita Toshihiko, Takekita Yoshiteru	4. 巻 141
2. 論文標題 Sevoflurane in electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis of randomised trials	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 16 ~ 25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpsychires.2021.06.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 砂田尚孝
2. 発表標題 大うつ病性障害患者におけるミルタザピンと選択的セロトニン再取り込み阻害薬の治療反応とABC11遺伝子多型の関連
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------